

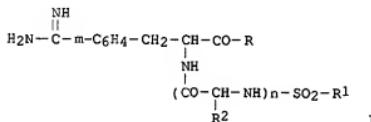
AN 2000:230194 CAPIUS  
DN 132:222869  
TI Preparation of 3-amidinophenylalanine peptides for use as urokinase inhibitors

IN Wikstroem, Peter  
PA Pentapharm A.-G., Switz.  
SO Patentschrift (Switz.), 7 pp.  
CODEN: SWXXAS

DT Patent  
LA German

FAN\_CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	CH 689611	A5	19990715	CH 1995-581	19950301
PRAI	CH 1995-581		19950301		
OS	MARPAT 132:222869				
GI					



AB Title compds. [(I); R = OH, O-(cyclo)alkyl, O-arylalkyl, PhCH<sub>2</sub>, Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, substituted pyrrolidine, piperidine, piperazine, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = (independently) H, (un)branched alkyl, (un)substituted aralkyl, PhCH<sub>2</sub>, Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, cycloalkyl-alkyl; R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = NHR<sub>5</sub>; R<sub>5</sub> = (hetero)aryl; R<sub>1</sub> = (un)branched alkyl, (un)substituted (hetero)aryl; R<sub>2</sub> = H, (un)branched alkyl; n = 0-1] as L-, D-, or DL forms, were prepared for use as urokinase inhibitors for the treatment of tumors or in diagnosis. Thus, (L)-3-cyanophenylalanine Me ester hydrochloride was N-protected with 2,4,6-triisopropylphenylsulfonyl chloride, deesterified, condensed with 1-ethoxycarbonyl-piperazine, and the cyano group converted to the amidine (via conversion to thioamide and reaction with MeI to give thiocarbamate Me ester, which was then reacted with ammonium acetate), to give I [R = 4-ethoxycarbonyl-piperazine; R<sub>1</sub> = 2,4,6-triisopropylphenyl; n = 0 (II)]. In in vivo tests of urokinase inhibition, II had Ki 0.49 μmol/l.

IT 261628-61-9  
RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses) (preparation of 3-amidinophenylalanine peptides for use as urokinase inhibitors)

RN 261628-61-9 CAPIUS

CN 1-Piperazinecarboxamide, 4-[3-[3-(aminoiminomethyl)phenyl]-1-oxo-2-[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]sulfonyl]amino]propyl-N,N-dimethyl- (CA INDEX NAME)

CH 689 611 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

CH 689 611 A5

Int. Cl.<sup>6</sup>: A 61 K 031/155  
A 61 K 031/16  
A 61 K 031/18

12 PATENTSCHRIFT A5

21 Gesuchsnr.: 00581/95

23 Inhaber:  
Pentapharm AG, Engelgasse 109, 4052 Basel (CH)

22 Anmeldungsdatum: 01.03.1995

22 Erfinder:  
Wikstroem, Peter, Oberwil BL (CH)  
Vieweg, Helmut, Rheinfelden (DE)  
Stürzebecher, Jörg, Erfurt-Rhoda (DE)

24 Patent erteilt: 15.07.1999

24 Vertreter:  
André Braun, Patentanwalt VSP, Murtengasse 5,  
4051 Basel (CH)

45 Patentschrift  
veröffentlicht: 15.07.1999

25 Urokinase-Inhibitoren.

57 Die N- $\alpha$ -Trisopropylphenylsulfonyl-geschützten 3-Amidinophenylalaninderivate stellen eine Gruppe neuer Urokinaseinhibitoren mit hoher Affinität dar, welche bei der Tumorbekämpfung und in der Diagnostik eingesetzt werden können.

CH 689 611 A5

**Beschreibung**

Bei der Ausbreitung und Metastasierung solider Tumoren spielen proteolytische Prozesse eine entscheidende Rolle. Zum Auf- und Abbau der Strukturen ihrer unmittelbaren Umgebung verfügen sie neben prokoagulatorischen Substanzen über Enzyme des Fibrinolyse-Systems. Obwohl die (patho)biochemischen Zusammenhänge noch nicht endgültig geklärt sind, kommen dem Plasminogenaktivator Urokinase und dem Urokinase-Rezeptor offenbar eine zentrale Bedeutung zu. Die Entwicklung von Hemmstoffen der Urokinase kann deshalb in erster Linie für die weitere Aufklärung der Rolle der Urokinase und dem Urokinase-Rezeptor bei verschiedenen Krankheiten, speziell bei der Tumorausbreitung und Metastasierung, von grossem Nutzen sein. Daneben stellen Urokinase-Inhibitoren potentielle Arzneimittel zur Beeinflussung der Tumor-Invasion dar.

Urokinase ist ein proteolytisches Enzym und gehört zur Gruppe der Trypsin-ähnlichen Enzyme, die In Proteinen und Peptiden die Bindungen der basischen Aminosäuren Arginin und Lysin spalten. Die meisten der heute bekannten Hemmstoffe besitzen deshalb eine stark basische Gruppe, z.B. eine Amidino-Funktion. Erste im mikromolaren Bereich wirksame Hemmstoffe der Urokinase wurden unter Bis-Benzamidinen und unter Verbindungen, die sich vom Naphthamid ableiteten, gefunden (J. Stürzbecher und F. Markwardt, *Pharmazie* 33, 599-602, 1978). Später wurden Verbindungen mit einer Guanidino-Funktion wie Amiloride (J.-D. Vassalli und D. Belin, *FEBS Lett.* 214, 187-191, 1987) und Phenylguanidine (H. Yang et al., *J. Med. Chem.* 33, 2956-2961, 1990) beschrieben, die Urokinase ebenfalls mit mikromolaren K-Werten hemmen. Als sehr wirksame Inhibitoren (K<sub>i</sub> bei 0,2 μmol/l) wurden Benzothiophen-2-carboxamidine beschrieben (M. J. Towle et al., *Cancer Res.* 53, 2553-2559, 1993).

Na-Arylsulfonylferte und Na-arylsulfonyl-aminoacylierte Derivate des 3-Aminophenylalanins sind als selektive Hemmstoffe des Thrombins (F. Markwardt et al., *Thromb. Res.* 17, 425-431, 1980) bzw. von Gerinnungsfaktor Xa (J. Stürzbecher et al., *Thromb. Res.* 54, 245-252, 1989) bekannt. Wir haben bei der Variation des N-Substituenten überraschenderweise gefunden, dass die Einführung eines Trisopropylphenylsulfonyl-Restes die Affinität zu Urokinase ganz entscheidend erhöht. Deshalb stellen Na-trisopropylphenylsulfonyl-geschützte 3-Aminophenylalaninderivate eine neue Gruppe von Urokinase-Hemmstoffen dar.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Urokinase-Inhibitoren gemäß Patentanspruch 1. Die Verbindungen liegen in der Regel als Salze mit Mineralsäuren, bevorzugt als Hydrochloride, oder als Salze mit geeigneten organischen Säuren vor.

Von den in den allgemeinen Ansprüchen definierten Verbindungen sind solche, bei denen R<sup>1</sup> einer Gruppe der Formeln (b), (d) und (f) entspricht, R<sup>2</sup> einen 2,4,6-Trisopropophenyl-Rest darstellt und n = 0 ist, von besonderer Bedeutung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in prinzipiell bekannter Weise, wie nachfolgend beschrieben, hergestellt werden.

(L)-, (D)- oder (D,L)-3-Cyanphenylalanin-methylesterhydrochlorid wird mit einem entsprechenden Sulfochlorid oder einer sulfonylierten Aminosäure bzw. deren Halogenid in Gegenwart einer Base zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit Cyanfunktion, in der R<sup>1</sup> = -OCH<sub>3</sub> ist und R<sup>2</sup> sowie R<sup>3</sup> und n den in den allgemeinen Ansprüchen definierten Bedeutungen entspricht, umgesetzt. Durch milde saure oder alkalische Hydrolyse sind daraus die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Carbonsäurestruktur (R<sup>1</sup> = -OH) erhältlich, deren Veresterung mit einem entsprechenden Alkohol unter säurekatalytischen Bedingungen zu Verbindungen der allgemeinen Formel I führt, wobei R<sup>1</sup> = (a) bedeutet. Nach einem in der Peptidchemie üblichen Verfahren, z.B. DCC-Verfahrenen In Gegenwart von HOEt, sind durch Umsetzung der Carbonsäuren der allgemeinen Formel I (R<sup>1</sup> = -OH) mit einem Nucleophil der Strukturen (b), (e) und (f) die Verbindungen mit entsprechendem R<sup>1</sup> der allgemeinen Formel I darstellbar. Für die Synthese von Verbindungen mit R<sup>1</sup> = (c) und (d) werden zunächst die Carbonsäuren der allgemeinen Formel I mit R<sup>1</sup> = OH mit cycloaliphatischen Aminosäureestern der Strukturen (c) und (d), wobei R<sup>2</sup> vorzugsweise -OCH<sub>3</sub> bzw. -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> bedeutet, umgesetzt, die erhaltenen Carbonsäureester unter milden sauren oder alkalischen Bedingungen zu den entsprechenden Carbonsäuren hydrolysiert, die nachfolgend in bereits beschriebener Weise verestert oder mit Nucleophilen der Struktur (b), (e) und (f) umgesetzt werden können, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R<sup>1</sup> = (c) sowie (d) und R<sup>2</sup> = (a), (b), (e) und (f) erhalten werden.

Die Zielverbindungen der allgemeinen Formel I mit Amidinstruktur sind aus den Cyanverbindungen in bekannter Weise erhältlich, wobei in der Regel durch Addition von H<sub>2</sub>S an die Cyangruppe zunächst die Thiopamide erhalten werden, die durch S-Methylierung mit Methyljodid in die Thiomidoester und anschließend durch Behandlung mit Ammoniumacetat in alkoholischer Lösung in die Amidinooverbindungen übergeführt werden. Außerdem können gegebenenfalls aus den Cyanverbindungen mit Methanol oder Ethanol in Gegenwart von HCl-Gas und in bestimmten Fällen eines inerten Lösungsmittels die entsprechenden Imidoesterhydrochloride dargestellt werden, deren Umsetzung in alkoholischer Ammoniälösung zu den Amidinoverbindungen führt.

Die erfindungsgemässen Urokinaseinhibitoren können gegebenenfalls zusammen mit mindestens einem geeigneten pharmazeutischen Hilfstoff zur Herstellung von oral, subkutan oder intravenös verabreichen Arzneimitteln zur Tumorbekämpfung oder in der Diagnostik verwendet werden.

Die Arzneimittel zur Tumorbekämpfung bei Menschen und Tieren können oral, subkutan oder intrave-

nös. z.B. in Form von Tabletten, Dragées, Kapseln, Pellets, Suppositorien, Lösungen oder transdermalen Systemen, wie Pflaster, verabreicht werden.

Die Erfindung soll nachfolgend an zwei Beispielen näher erläutert werden.

5 Beispiel 1

N- $\alpha$ -2,4,6-Trisopropylphenylsulfonyl-(L)-3-amidino-Phenyl-alanin-4-ethoxycarbonyl-piperazid-hydrochlorid

10 1.1. N- $\alpha$ -2,4,6-Trisopropylphenylsulfonyl-(L)-3-cyan-phenylalanin-methylester

5 g (L)-3-Cyanphenylalanin-methylester-hydrochlorid wurden in 100 ml Dioxan suspendiert, 4.45 ml NMM zugefügt und 30 min gerührt. Nach Zugabe von 5.97 g 2,4,6-Trisopropylbenzolsulfochlorid in fester Form wurde 3 Tage gerührt, danach ausgefallenes NMM-HCl abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt über KG 60 (Chloroform) gereinigt. Ausbeute: 8.34 g Sirup (90%).

15 1.2. N- $\alpha$ -2,4,6-Trisopropylphenylsulfonyl-(L)-3-cyan-phenylalanin

8.34 g der Verbindung 1.1 wurden in einer Mischung aus je 50 ml Essigsäure und 1 N Salzsäure 8 Std. unter Rückfluss erhitzt, nach dem Erkalten 2x mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten Ethylacetatlösungen über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Nach Reinigung über KG 60 (Chloroform) wurden 5.8 g eines festen Produktes erhalten (72%).

20 1.3. N- $\alpha$ -2,4,6-Trisopropylphenylsulfonyl-(L)-3-cyan-phenylalanin-4-ethoxycarbonyl-piperazid

5.7 g der Verbindung 1.2 wurden in 100 ml THF gelöst, auf 0°C abgekühlt, 2.22 g HOBI, 2.82 g DCC zugefügt und 30 min gerührt. Nach Zugabe von 3.94 g 1-Ethoxycarbonyl-piperazin in 30 ml THF wurde über Nacht gerührt, danach ausgefallenes DCU abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt über KG 60 (Chloroform) gereinigt. Ausbeute: 7.1 g eines amorphen Pulvers (96%).

25 1.4. N- $\alpha$ -2,4,6-Trisopropylphenylsulfonyl-(L)-3-amidinophenylalanin-4-ethoxycarbonyl-piperazid-hydrochlorid

7.1 g der Verbindung 1.3 wurden in 30 ml Pyridin gelöst, 30 Tropfen TEA zugefügt, 10 min ein kräftiger Schwefelwasserstoffstrom eingeleitet und 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat gelöst, die organische Phase mit 1 N Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. 7.2 g des auf diese Weise erhaltenen Thioamids wurden in 250 ml Aceton gelöst, die Lösung mit 17 g Methyliodid versetzt und 2 Tage bei Raumtemperatur unter Lichtschutz stehengelassen. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert, das Thioimidester-hydroiodid (8.5 g) in 50 ml Methanol gelöst, 1.9 g Ammoniumacetat zugefügt und der Ansatz 4 Std. bei 60°C erwärmt. Das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wurde über LH20 (Methanol) gereinigt. Das auf diese Weise erhaltene Amidin-hydroiodid wurde über Ionenaustauscher (Amberlite IRA-420) in das Hydrochlorid übergeführt. Ausbeute: 5.3 g eines amorphen Pulvers (69%).

30 45 Beispiel 2

N- $\alpha$ -2,4,6-Trisopropylphenylsulfonyl-(D,L)-3-amidinophenylalanyl-nipeicotinsäure-benzylamid-hydrochlorid

2.1. N- $\alpha$ -2,4,6-Trisopropylphenylsulfonyl-(D,L)-3-cyan-phenylalanyl-nipeicotinsäure-ethylester

50 4.57 g N- $\alpha$ -2,4,6-Trisopropylphenylsulfonyl-(D,L)-3-cyan-phenylalanin (aus (D,L)-3-Cyanphenylalanin-methylesterhydrochlorid und dem entsprechenden Sulfochlorid analog 1.1 und 1.2 dargestellt), 1.5 g HOBI und 2.42 g DCC wurden in 50 ml DMF gelöst, 1 Std. gerührt und danach 2.36 g Nipeicotinsäure-ethylester zugefügt. Nach Röhren über Nacht wurde ausgefallenes DCU abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in wenig Methanol gelöst und zur Kristallisation stehengelassen. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 4.46 g (75%).

55 2.2. N- $\alpha$ -2,4,6-Trisopropylphenylsulfonyl-(D,L)-3-cyan-phenylalanyl-nipeicotinsäure

60 4.4 g des vorher beschriebenen Ethylesters wurden in einer Mischung aus 35 ml Essigsäure und 25 ml 1 N HCl 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wurde zum Erkalten stehengelassen, wobei sich ein wachsartiges Produkt abschied. Nach Abgessen des Lösungsmittels wurden 200 ml Wasser zugesetzt, längere Zeit kräftig gerührt und die erhaltene feste Substanz abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 3.84 g (92%).

2.3. Na-2,4,6-Trisopropylphenylsulfonyl-(D,L)-3-cyan-phenylalanyl-nipeicotinsäure-benzylamid

2.28 g der vorher beschriebenen Verbindung, 0.6 g HOBt und 0.97 g DCC wurden in 20 ml DMF gelöst, 1 Std. geführt, anschliessend 0.6 g Benzylamin zugefügt und weiter über Nacht geführt. Nach Abfiltrieren des ausgefallenen DCU wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Methanol gelöst und die Lösung in 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung/Eis gegossen. Nach 1 Std. wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 2.48 g (94%).

10 2.4. Na-2,4,6-Trisopropylphenylsulfonyl-(D,L)-3-amidino-phenylalanyl-nipeicotinsäure-benzylamid-hydrochlorid

2.4 g der Verbindung 2.3 wurden in 30 ml Pyridin gelöst, 30 Tropfen TEA zugefügt, in die Lösung 10 min. Schwefelwasserstoff eingeleitet und der Ansatz 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschliessend wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit 1 N HCl ausgeschüttelt. Nach Waschen der organischen Phase mit gesättigter Kochsalzlösung und Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert. 2.38 g des auf diese Weise erhaltenen Thioamids wurden in 100 ml Aceton gelöst, die Lösung mit 6.5 g Methyljodid versetzt und 20 Std. bei Raumtemperatur unter Lichtschutz stehengelassen. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert, das Thioimidooester-hydroiodid in 50 ml Methanol gelöst, 0.5 g Ammoniumacetat zugegeben und der Ansatz 4 Std. bei 60°C im Wasserbad erwärmt. Das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt konnte über KG 60 gereinigt werden. Die Elution erfolgte zunächst mit Chloroform, danach mit Chloroform/Methanol 9:1. Das so gereinigte Amidin-hydroiodid wurde über Ionenaustauscher (Amberlite IRA-420) in das Hydrochlorid übergeführt. Ausbeute: 1.45 g eines amorphen Pulvers (56%).

25 Die Charakterisierung der Verbindungen erfolgte massenspektrometrisch, eine Reinheitsprüfung erfolgte mittels DC und HPLC.

## Abkürzungen

30 NMM N-Methylmorpholin  
KG 60 Kieselgel 60  
THF Tetrahydrofuran  
HOBt 1-hydroxy-benzotriazol  
DCC Dicyclohexylcarbodiimid  
35 DCU Dicyclohexylurea  
LH 20 Sephadex LH 20  
DC Dünnschichtchromatographie  
HPLC Hochdruckflüssigkeitschromatographie

40

45

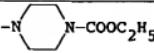
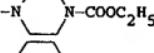
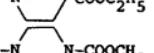
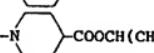
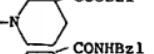
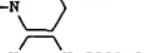
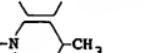
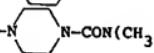
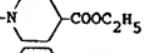
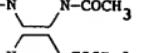
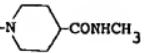
50

55

60

65

## Hemmung von Urokinase durch ausgewählte Verbindungen

	Konfiguration	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Ki, $\mu\text{mol/l}$
5	L		TIPP	0	0.49
10	D, L		TIPP	0	0.54
15	D, L		TIPP	0	0.72
20	D, L		TIPP	0	0.77
25	D, L		TIPP	0	0.79
30	D, L		TIPP	0	1.2
35	D, L		TIPP	0	1.5
40	D, L		TIPP	0	1.9
45	D, L		TIPP	0	2.2
50	L		2NAPH	0	2.3
55	D, L		TIPP	0	2.7
60	L		2NAPH	0	3.3
	D, L		TIPP	0	3.5
	D, L		2NAPH	0	3.9
	D, L		TIPP	0	4.2
65	D, L		TIPP	0	4.4

Abkürzungen:

TIPP = 2,4,6-Trisopropylphenyl,

2NAPH = 2-Naphthyl,

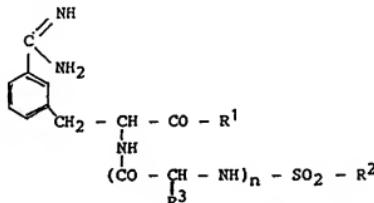
5 Bzl = Benzyl

Bestimmung der Hemmwirkung

Zur Bestimmung der Inhibitoraktivität wurden 200  $\mu$ l Tris-Puffer (0,05 mol/l, den Inhibitor enthaltend, 0,15 mol/l NaCl, 5% Ethanol, pH 6,0), 25  $\mu$ l Substrat (Pefachrome UK oder Bz-Gly-Arg-pNA in H<sub>2</sub>O; Pentapharm Ltd., Basel, Schweiz) und 50  $\mu$ l sc-Urokinase (Ribopharm GmbH, Haan, Deutschland) bei 25°C inkubiert. Nach 3 min wurde die Reaktion durch Zugabe von 25  $\mu$ l Essigsäure (50%) unterbrochen und die Absorption bei 405 nm mittels Microplate Reader (MR 5000, Dynatech, Denkendorf, Deutschland) bestimmt. Die K<sub>i</sub>-Werte wurden nach Dixon durch lineare Regression mittels eines Computerprogramms ermittelt. Die K<sub>i</sub>-Werte sind das Mittel aus mindestens 3 Bestimmungen, die Standardabweichung lag unter 25%.

Patentansprüche

20 1. Urokinase-Inhibitoren der allgemeinen Formel I,



35 die als Racemate sowie als L- bzw. D-konfigurierte Verbindungen vorliegen und in denen R<sup>1</sup> (a) OH, verzweigtes oder unverzweigtes O-Alkyl mit 1-8 C-Atomen, O-Cycloalkyl, mit 5-8 C-Atomen, O-Aralkyl, Benzyl oder Phenylethyl ist,

40 (b) eine Gruppe der Formel darstellt, in welcher R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H, R<sup>4</sup> = H und R<sup>5</sup> = verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen, O-Cycloalkyl mit 5-8 C-Atomen, O-Aralkyl, Benzyl oder Phenylethyl ist,

45 (c) eine Gruppe der Formel darstellt, in welcher R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = H und R<sup>8</sup> = verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl, sowie Cycloalkylalkyl mit 5-8 C-Atomen, R<sup>4</sup> und R<sup>8</sup> gleiches oder ungleiches und unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-4 C-Atomen sowie R<sup>4</sup> = H und R<sup>5</sup> = -NH<sub>2</sub> oder substituiertes -NH<sub>2</sub>, Aryl oder Heteroaryl ist,

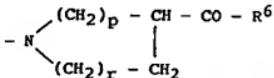
50 (d) eine Gruppe der Formel darstellt, in welcher R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = H und R<sup>8</sup> = verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl, sowie Cycloalkylalkyl mit 5-8 C-Atomen, R<sup>4</sup> und R<sup>8</sup> gleiches oder ungleiches und unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-4 C-Atomen sowie R<sup>4</sup> = H und R<sup>5</sup> = -NH<sub>2</sub> oder substituiertes -NH<sub>2</sub>, Aryl oder Heteroaryl ist,

55 (e) eine Gruppe der Formel darstellt, in welcher R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = H und R<sup>8</sup> = verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl, sowie Cycloalkylalkyl mit 5-8 C-Atomen, R<sup>4</sup> und R<sup>8</sup> gleiches oder ungleiches und unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-4 C-Atomen sowie R<sup>4</sup> = H und R<sup>5</sup> = -NH<sub>2</sub> oder substituiertes -NH<sub>2</sub>, Aryl oder Heteroaryl ist,

60 (f) eine Gruppe der Formel darstellt, in welcher R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = H und R<sup>8</sup> = verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl, sowie Cycloalkylalkyl mit 5-8 C-Atomen, R<sup>4</sup> und R<sup>8</sup> gleiches oder ungleiches und unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-4 C-Atomen sowie R<sup>4</sup> = H und R<sup>5</sup> = -NH<sub>2</sub> oder substituiertes -NH<sub>2</sub>, Aryl oder Heteroaryl ist, wobei die Gruppe (c) racemisch oder D- bzw. L-konfiguriert ist, und R<sup>8</sup> die Bedeutung von R<sup>1</sup> in Ziffern (a), (b) und (f) aufweist,

65

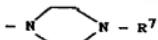
(d) eine Gruppe der Formel



darstellt, in welcher  $p = r = 1$ ,  $p = 1$  und  $r = 2$  oder  $p = 2$  und  $r = 1$  sind und in welcher eine der Methylengruppen gegebenenfalls mit einem Hydroxyl-, Carboxyl-, niederen Alkyl- mit 1-4 C-Atomen oder Arylkali, substituiert ist, und R ist die Bedeutung von R<sub>1</sub> in Formeln (a), (b) und (f) aufweist.

(e) eine 1-Piperidinogruppe darstellt, die gegebenenfalls in einer der Stellungen 2, 3 und 4 mit einem niederen Alkyl- mit 1-4 C-Atomen oder Hydroxylrest substituiert ist, wobei gegebenenfalls an der heterocycloaliphatischen Ringe der Formeln (c), (d), (e) ein weiterer aromatischer oder cycloaliphatischer Ring, in 2-, 3- oder 4-Stellung, bezogen auf das Heteroatom, kondensiert ist,

(f) eine Gruppe der Formel,



20 darstellt, in welcher R<sub>7</sub> einen Alkylrest mit 1-6 C-Atomen oder substituierten oder unsubstituierten Arylrest bedeutet, ein gesättigter oder ungesättigter, verzweigter oder unverzweigter Alkylcarbonyl-, Alkoxy-carbonyl- oder Alkoxyrest mit 1-6 C-Atomen, substituierter oder unsubstituierter Phenoxy- bzw. Benzyl-oxycarbonylrest ist.

(g) einen Acrylster der Formel  $-COX$  darstellt, wobei X = H, unverzweigtes oder verzweigtes, ggf. substituiertes Alkyl, substituierte oder unsubstituiertes Aryl oder Heteroaryl oder substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl bedeutet.

(h) einen Arylkrest darstellt, in dem der aromatische Rest mit einem Halogenatom, einem 1-6 C-Atomen Alkyl- mit 1-3 C-Atomen Hydro- oder Nitrogruppen, einem

1-6 C-Atomen, Alkoxy- mit 1-3 C-Atomen, Hydroxy- oder Nitrogruppe substituiert sein kann, (i) einen Carbonsäureamidrest der Formel  $-\text{CONR}'$ , ThioCarbonsäureamidrest  $-\text{CSNR}'$  oder einen Essigsäureamidrest  $-\text{CH}_2\text{CONR}'$  darstellt, wobei  $R = R' = \text{H}$  oder  $R'$  einen gleichen oder ungleichen Alkylrest mit 1-4 C-Atomen;  $R = \text{H}$ ,  $R'$  = ein Alkylrest mit 1-4 C-Atomen;  $R = \text{H}$ ,  $R' = \text{Aryl}$ , Phenyl, ist oder  $R'$  oder  $R'$  mit dem Stickstoffatom eines heterocyclischen aliphatischen Ring mit 5-7 Ringgliedern, der ein weiteres Heteroatom, O, S, N tragen kann, bildet.

35 (i) einen  $\text{SO}_2\text{-Y-Rest}$  darstellt, in dem Y substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl oder Heteroaryl oder  $-\text{NRR}'$ , wobei R' und R'' = H ein gleicher oder ungleicher niedriger Alkylrest mit 1-3 C-Atomen ist bedeuten.

(k) einen cycloaliphatischen Ring mit 5 bis 8 C-Atomen darstellt, der ggf. mit einer Hydroxyl- oder

40 (i) einen substituierten oder unsubstituierten Heteroarylrest bzw. einen nicht über ein Stickstoffatom verknüpften heterocycloaliphatischen Rest darstellt,  
(ii) einen fusing-alkalischen Heteroarrest darstellt,

(m) einen funktionalisierten Alkylrest der Formel  $-(CH_2)_n-X$  darstellt, wobei die Alkylkette unverzweigt oder verzweigt ist,  $n = 1$  bis  $8$  bedeutet und der funktionelle Rest  $X$  eine Hydroxylgruppe darstellt, deren

H-Atom gegebenenfalls durch eine Alkyl- mit 1-4 C-Atomen, Aralkyl-, Aryl-, eine Hydroxylalkyl- mit 1-4 C-Atomen oder eine Acylgruppe mit 1-6 C-Atomen substituiert ist, ein Halogenatomen bedeutet eine tetraedrische Verbindung.

45  $R_2$  verzweigtes oder unverzweigtes Akyl mit 1-16 C-Atomen ist, oder einen substituierten oder unsubstituierten Aryl- oder Heteroarylstrest oder einen Camphrest darstellt.

50  $R^3 = H$  oder verzweigtes bzw. unverzweigtes Alkyl mit 1-4 C-Atomen ist,  $n = 0$  oder 1 bedeutet, wobei die Verbindungen in Form ihrer freien Basen als auch als Salze mit Mineralsäuren organischen Säuren vorliegen.

2. Urokinaseinhibitoren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> eine Gruppe der Formeln (b), (d) und (f) ist, R<sup>2</sup> einen 2,4,6-Triisopropylphenyl-Rest darstellt, und n = 0 ist.

55 3. Verwendung der Urokinaseinhibitoren nach einem der Patentansprüche 1 oder 2 zur Herstellung von oral, subkutan oder intravenös verabreichbaren Arzneimitteln zur Therapie von -

4. Oral, subkutan oder intravenös verabrechbares Arzneimittel zur Tumorbekämpfung, gekennzeichnet durch eine wirksame Menge mindestens eines Inhibitors nach Tabelle 2.

5. Arzneimittel nach Patentanspruch 4 in Form von Tabletten, Dragées, Kapseln, Pellets, Suppositorien, Lösungen oder transdermalen Systemen, v. a. P. 21

6. Verwendung der Urokinasenhibitoren nach einem der Patentansprüche 1 oder 2 zur Herstellung eines Diagnosemittels für die Diagnostik.